

多发性骨髓瘤对蛋白酶体抑制剂耐药机制及研究进展

严毅进¹ 韩红^{2*} 方煌¹

¹华中科技大学同济医学院附属同济医院骨科,湖北武汉 430030

²华中科技大学同济医学院附属梨园医院血液科,湖北武汉 430077

关键词 多发性骨髓瘤;蛋白酶体抑制剂;耐药机制;研究进展

中图分类号 R551.3

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20230513

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是浆细胞恶性增殖为特点的淋巴细胞恶性肿瘤,其经典的临床四联征之一为骨痛,发病率约 90%,疼痛部位多为胸腰椎^[1]、胸骨、肋骨等,严重时会发生病理性骨折,甚至需要手术治疗^[1]。在美国,MM 诊断的中位年龄为 69 岁^[2];在我国一项 2014 年的多中心研究表明,其诊断的中位年龄为 59 岁^[3]。

蛋白酶体抑制剂(proteasome inhibitor, PI)治疗 MM 有较好疗效,但 MM 细胞对 PI 的原发性和获得性耐药率高。第一个 PI 制剂硼替佐米(Bortezomib, BTZ)于 2003 年被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于 MM 的治疗,以 BTZ 为基础的疗法是治疗 MM 的主要方法和一线选择。然而,在初治 MM 患者中原发性耐药率接近 25%,在复发难治患者中,获得性耐药率高达 70%^[4],对 BTZ 耐药的患者预后极差,中位生存期只有 6~9 个月^[5]。为了克服 BTZ 的局限性,第二代 PI 如卡非佐米(Carfizomib, CFZ)、依沙佐米(Ixazomib, IXZ)、德拉佐米(Delanzomib, DLZ)、奥普罗佐米(Oprozomib, OPZ)、和马利佐米(Marizomib, MRZ)等相继被研发出来,其中被 FDA 批准的 PI,如 CFZ 和 IXZ 在 MM 的治疗中有较多文献报道。CFZ 通过增加与蛋白酶体的结合特异性减少了脱靶效应^[6],在对 BTZ 耐药的 MM 中显示出了一定的临床疗效;其作为不可逆性抑制剂,在低浓度时主要抑制糜蛋白酶样(chymotrypsin-like, CT-L)活性,在高浓度时可抑制胰蛋白酶样(trypsin-like, T-L)活性^[7,8]。IXZ 作为可逆性抑制剂,主要抑制 CT-L 活性,也可作为 MM 耐药的治疗选择。TIR-199 作为最有效的第七类蛋白酶体抑制剂 syrbactin 类似物^[9],它不可逆地与蛋白酶体苏氨酸 1(threonine1, Thr1)残基共价结合,选择性地抑制组成型蛋白酶体和免疫型蛋白酶体的 CT-L 和 T-L 活性,不仅在体内及体外均显

示出显著的抗癌活性,而且 TIR-199 对 BTZ 获得性耐药的 MM 细胞仍然具有敏感性。Pierce 等^[10]将 TIR-199 与 FDA 批准的 3 种 PI(BTZ, CFZ, IXZ)进行比较性研究时发现, TIR-199 以剂量依赖性方式降低 BTZ 耐药细胞株的活力。与 BTZ、CFZ、特别是 IXZ 治疗需要更高的药物浓度不同,在 BTZ 耐药细胞株中诱导 50% 细胞死亡的最大效应浓度(half-maximal effect concentration, EC50)的 TIR-199 浓度与 BTZ 敏感 MM 细胞株所需的浓度相当。在对药物的抵抗性指数(index of resistance to the drugs, RI)的研究中发现,与 BTZ、CAR 和 IXZ 比较, TIR-199 能更有效地杀死 BZT 耐药细胞株^[10]。在小鼠异种移植模型中^[11],低剂量的 TIR-199 通过延缓骨髓瘤介导的骨变性而表现出体内活性。

虽然,新一代 PI 在克服 BTZ 耐药方面起到了一定的作用,但随着对 PI 耐药机制的深入研究,克服 MM 耐药的新药有了较大进展,本文综述近年来 MM 对 PI 耐药的多种机制及治疗策略的研究进展,为临床克服 PI 耐药提供新思路。

相关信号通路的研究

组蛋白去乙酰化酶激活 hedgehog 信号通路增强耐药 沉默交配类型信息调控 2 同源物-1(silent mating type information regulation 2 homolog-1, SIRT1)是一种组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase enzymes, HDAC),同时调节组蛋白和非组蛋白,在细胞生长、代谢、应激、凋亡、自噬、衰老、DNA 损伤修复中起广泛作用。Xie 等^[12]发现,对比 BTZ 非耐药和耐药的 MM 细胞株,耐药株中 SIRT1 的表达显著高于非耐药株,且 SIRT1 的表达呈 PI 特异性,并与耐药性呈正相关。SIRT1 诱导刺猬蛋白(Hedgehog, Hh)信号途径中的关键转录因子胶质瘤相关癌基因同源物 2(glioma-associated oncogene

* 通信作者:韩红, E-mail: hanhongy65@163.com, 湖北省武汉市东湖风景区沿湖大道 39 号

homolog 2, GLI2) 脱乙酰化, 从而激活 Hh 信号传导, 并且自身作为 Hh 信号传导的直接靶点形成 SIRT1-GLI2-Hh-SIRT1 的正调节环, SIRT1 与 Hh 的这种协同作用促进 MM 对 PI 的耐药^[12]。此外, 他们发现抑制 SIRT1 可部分阻断 Hh 途径, 在体外实验中 BTZ 联合 SIRT1 抑制剂 EX527 可显著诱导 MM 耐药株的凋亡, 改善单用 BTZ 的有限作用。而在非肥胖型糖尿病/严重免疫缺陷 (non-obese type of diabetic/severe immune-deficiency, NOD/SID) 小鼠异种移植模型中, 接受 BTZ 联合 EX527 治疗的小鼠比单用 BTZ 或 EX527 的小鼠 MM 肿瘤生长受到的抑制更加显著, 其生存期延长^[12]。同时, 获得完全缓解的 MM 患者的骨髓瘤细胞相对于复发难治的患者的骨髓瘤细胞, 其 SIRT1 的表达受到抑制更为显著^[12]。因此, 在克服复发难治性 MM 患者耐药性的研究中, 联合应用去乙酰化酶抑制剂 (histone deacetylase enzymes inhibitor, HDACi) 之一的 SIRT1 抑制剂可增加 MM 细胞对 PI 的敏感性, SIRT1 有望成为克服 MM 对 PI 耐药的潜在治疗靶点。同时 HDACi 在血液病治疗中具有良好的应用前景, 目前已有 17 种 HDACi 进入了 MM 治疗的临床试验^[13]。

SUMO 特异性蛋白酶 SENP2 下调激活 NF- κ B 信号通路增强耐药 SUMO 化修饰是指通过小泛素样修饰 (small ubiquitin-like modifier, SUMO) 对靶蛋白的翻译后修饰的一个过程, 其是一个可逆的过程, 由 SUMO 特异性蛋白酶 (SUMO-specific proteases, SENPs) 执行 SUMO 从目标蛋白的分离。SUMO 化修饰在基因调控、基因组稳定、DNA 损伤反应、蛋白质转运、信号转导和细胞周期调控等多种细胞活动中起着至关重要的作用^[14,15]。其修饰作用可影响核转录因子- κ B (nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B) 中的 I κ B α 信号通路^[16,17]。NF- κ B 是一个转录因子家族, 在原代 MM 细胞中经常被解除调控和组成性激活。经典及非经典 NF- κ B 通路的活化可上调抗凋亡蛋白的表达, 下调促凋亡蛋白的表达, 进而促进 MM 细胞的存活与增殖。BTZ 可通过抑制 NF- κ B 的活化而发挥抗肿瘤效应, 但当 NF- κ B 进一步活化时肿瘤细胞对 BTZ 的抵抗增强。Xie 等^[18]报道 SENP2 在 BTZ 耐药的 MM 患者样本中表达高度下调。在骨髓瘤 RPMI8226 细胞中下调 SENP2 会通过增强 SUMO2 与 I κ B α 的结合激活 NF- κ B 通路, 诱导 RPMI8226 细胞对 BTZ 的耐药; 通过构建外源表达 SENP2 的 HA-SENP2 过表达载体发现, 外源表达的 SENP2 特异性消除了 BTZ 的耐药^[18], 证实了

SENP2 在克服 MM 细胞对 BTZ 耐药性中的特殊作用, 也为 BTZ 耐药的 MM 的治疗提供了新思路。

抑制 FGF/FGFR 信号通路降解 c-Myc 触发线粒体氧化应激抑制耐药 Ronca 等报道^[19], 抑制成纤维细胞生长因子/成纤维细胞生长因子受体 (fibroblast growth factor/fibroblast growth factor receptor, FGF/FGFR) 信号通路可诱导线粒体氧化应激和 DNA 损伤, 进而阻碍 MM 细胞的生长。FGFs 作为促血管生成和有丝分裂的细胞因子, 在 MM 发生、发展中发挥重要作用。在 MM 患者的骨髓和血清中可以检测到 FGF2 水平升高, 并与疾病的活动性相关, 且通过自分泌 FGF/FGFR 轴保护 MM 细胞免受氧化应激诱导的细胞凋亡。应用 FGFR 抑制剂 NSC12 可显著抑制包括 BTZ 耐药细胞株在内的 MM 细胞的生长, 这可能与 FGF/FGFR 信号通路被抑制后, 增强了蛋白酶体对关键下游作用因子原癌基因 Myc (Cancer-Myc, C-Myc) 的降解有关^[20]。当 C-Myc 存在时, 可避免谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 的耗竭, 进而避免了线粒体的氧化应激; 当 C-Myc 被降解后, GSH 耗竭, 线粒体氧化应激增加, 促进细胞凋亡。在体内及体外研究 NSC12 对 BTZ 耐药的 MM 细胞株的影响时发现, 其结果与原代非耐药细胞株相似, 这表明 FGF 抑制剂可能是一种治疗 PI 耐药的有效方法。Ronca 团队为了使他们的认识最优化, 正在复发/难治的 MM 患者中进行两项用 FGFR 抑制剂治疗的临床试验 (MyDRUG study: Erdafitinib; NCI-MATCH trial: AZD4547)^[19]。

关键靶蛋白的研究

拮抗凋亡抑制蛋白 IAPs 通过非 NF- κ B 途径增强疗效 凋亡抑制蛋白 (inhibitor of apoptosis proteins, IAPs) 表达增加与化疗耐药、疾病进展和预后不良有关^[21]。Zhou 等^[22]研究发现, 应用 IAP 拮抗剂比里纳潘 (Birinapant, TL32711) 可增强 BTZ 体内、外抗 MM 活性, 在一定程度上改善 MM 细胞对 BTZ 的耐药。与对照组相比, TL32711 联合 BTZ 在 U266 细胞株和 BZT 耐药细胞株 PS-R 中都增强了凋亡。流式细胞术分析 TL32711/BTZ 方案对原代 CD138 + 细胞、原始 MM 亚群 CD138-/CD19 +/CD20 +/CD27 + 细胞、以及正常 CD34 + 细胞的影响时发现, 该方案对正常造血祖细胞的毒性较小^[22]。另外, Zhou 等^[22]在小鼠异种移植模型中, 与单药治疗相比, 该方案明显降低肿瘤负荷, 肿瘤体积显著减少, 动物的存活率明显提高。利用耐 BTZ 的 PS-R 细胞

进行平行研究,结果显示联合用药对肿瘤生长有类似的抑制作用,提示 TL32711/BTZ 方案在动物中是有效且可耐受。因此,将 IAP 拮抗剂和蛋白酶体抑制剂相结合的策略在包括耐药的 MM 中的应用值得关注。这两种药物联合作用与下调 cIAP1/2 和 P52 表达、增加多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶 (poly ADP-ribose Polymerase, PARP) 裂解、P65 磷酸化、及细胞核堆积有关,这种激活外来性凋亡的作用与权威的 NF- κ B 途径无关。

抑制抗凋亡蛋白 MCL-1 通过激活 BAK/BAX 依赖线粒体凋亡途径增强疗效 越来越多的证据表明,MM 细胞耐药克隆的生存取决于 B 细胞淋巴瘤-2 (B cell lymphoma-2, BCL-2) 家族成员特定分子亚群的表达特征^[23,24]。促生存蛋白 BCL-2 家族成员之一的髓系细胞白血病序列-1 (myeloid cell leukemia sequence-1, MCL-1),作为一种抗凋亡蛋白,对 MM 细胞的存活起着极其重要的作用^[25,26]。当蛋白酶体被 BTZ 抑制后抗凋亡蛋白水平增加,MCL-1 的过度表达与 MM 治疗耐药性和预后不良有关。因此,对 MCL-1 的抑制成为治疗 MM 耐药的一个新方向^[27],几种小分子靶向 MCL-1 抑制剂已进入临床试验,包括 AZD5991、S64315、AMG176 和 AMG397^[28]。MCL-1 独特的调节作用在 BCL2 家族众多的抗凋亡蛋白中是唯一的,Tron 等^[29]研究发现,当 MCL-1 抑制剂 AZD5991 与 PI 联用时,对 MM 细胞的抑制作用明显增强,在接种 MM 细胞的小鼠模型中该效应也得到了同样的验证,进一步对机制的探索研究中发现,其作用是通过增强 BTZ 的从 Mcl-1 中替换引发细胞死亡的与 Bcl-2 相互作用介质 (Bcl-2 interacting mediator of cell death, Bim) 后,导致 Bcl-2 相关蛋白 K (Bcl-2-associated protein 2, BAK)/Bcl-2 相关蛋白 X (Bcl-2-associated protein 2, BAX) 和线粒体凋亡途径激活实现的。另外,t(4;14) MM 细胞对另一种 MCL-1 抑制剂 S63845 非常敏感,MCL-1 抑制剂可能对预后不良或含 BTZ 的标准方案治疗无效的 MM 有效;S63845 与 MCL-1 分子沟槽中的硼氢酸特异性结合位点 3 (Borophylic acid Specific binding sites3, BH3) 有高亲和力,其作用机制和 AZD5991 类似,即通过激活 BAK/BAX 依赖线粒体凋亡途径发挥作用^[30]。总之,抑制 MCL-1 显示出治疗包括 MM 在内的血液系统恶性肿瘤的潜力,其在 MM 耐药中的应用值得期待。

微小 RNA 的相关研究

有研究发现微小核糖核酸 (micro ribonucleic

acid, miRNAs) 之一的 miRNA-202 可提高 MM 对 BZT 的敏感性^[31]。Yuan 等^[32] 的实验揭示了 miRNAs 与 PI 药物之间的密切联系。他们发现在硼替佐米耐药的 MM 细胞系中 miR-520g 和 miR-520h 的表达明显下调,而它们过表达通过与人类脱嘌呤嘧啶核酸内切酶 (human apurinic/aprimidinic endonuclease, APE1) 信使核糖核酸 (messenger ribonucleic acid, mRNA) 的 3'端-非翻译区 (3'-untranslated regions, 3'-UTR) 结合,在体外共同抑制了同源重组相关蛋白 51 (homologous recombination-related protein 51, Rad51) 的表达,进而抑制 DNA 修复来克服 MM 对 BTZ 的耐药性,APE1 是一种重要的 DNA 修复相关蛋白,其在肿瘤组织中的过度表达与肿瘤对治疗药物的低效反应或耐药密切相关。进一步在异种移植模型中,过表达 miR-520g 和 miR-520h 的肿瘤组织较对照组生长缓慢,且 Western Blot 检测提示肿瘤中 APE1、Rad51 的蛋白表达水平降低^[32]。其结果为 miR-520g 和 miR-520h 通过调节 APE1 的表达来克服 MM 对 BTZ 的耐药,这一研究为 BTZ 耐药提供了有力的证据和新的潜在的治疗靶点。

基于篇幅原因,药物外泵、自噬介导、内质网应激等机制的研究报道未纳入本综述中。尽管如此,迄今在 MM 对 BTZ 或其它 PI 耐药性的机制方面仍知之有限^[33],还有待进一步加强研究和探索。

参考文献

- 1 闫兵山,刘艳成,张宏,等. 脊柱转移瘤临床、病理及手术治疗的演变:多中心回顾性研究[J]. 中华骨科杂志,2022,42(8):471-481.
- 2 Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, et al. Epidemiology staging and management of multiple myeloma[J]. Med Sci (Basel), 2021, 9(1): 3.
- 3 Lu J, Lu J, Chen W, et al. Clinical features and treatment outcome in newly diagnosed Chinese patients with multiple myeloma: results of a multicenter analysis[J]. Blood Cancer J, 2014, 4(8): e239.
- 4 Moreau P, Richardson PG, Cavo M, et al. Proteasome inhibitors in multiple myeloma: 10 years later[J]. Blood, 2012, 120(5): 947-959.
- 5 Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study[J]. Leukemia, 2012, 26(1): 149-157.
- 6 Bai Y, Su X. Updates to the drug-resistant mechanism of proteasome inhibitors in multiple myeloma[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2021, 17(1): 29-35.
- 7 Gandolfi S, Laubach JP, Hideshima T, et al. The proteasome and proteasome inhibitors in multiple myeloma[J]. Cancer Metastasis Rev, 2017, 36(4): 561-584.
- 8 Besse A, Besse L, Kraus M, et al. Proteasome inhibition in multiple

- myeloma; head-to-head comparison of currently available proteasome inhibitors [J]. *Cell Chem Biol*, 2019, 26(3):340-351.
- 9 Bachmann AS, Opoku-Ansah J, Ibarra-Rivera TR, et al. Syrbactin structural analog TIR-199 blocks proteasome activity and induces tumor cell death [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(16):8350-8362.
 - 10 Pierce MR, Robinson RM, Ibarra-Rivera TR, et al. Syrbactin proteasome inhibitor TIR-199 overcomes bortezomib chemoresistance and inhibits multiple myeloma tumor growth in vivo [J]. *Leuk Res*, 2020, 88:106271.
 - 11 Tandon V, Vala RM, Chen A, et al. Syrbactin-class dual constitutive- and immuno-proteasome inhibitor TIR-199 impedes myeloma-mediated bone degeneration in vivo [J]. *Biosci Rep*, 2022, 42(2):BSR20212721.
 - 12 Xie Y, Liu J, Jiang H, et al. Proteasome inhibitor induced SIRT1 deacetylates GLI2 to enhance hedgehog signaling activity and drug resistance in multiple myeloma [J]. *Oncogene*, 2020, 39(4):922-934.
 - 13 Ohguchi H, Hideshima T, Anderson KC. The biological significance of histone modifiers in multiple myeloma: clinical applications [J]. *Blood Cancer J*, 2018, 8:83.
 - 14 Muller S, Ledl A, Schmidt D. SUMO: a regulator of gene expression and genome integrity [J]. *Oncogene*, 2004, 23(11):1998-2008.
 - 15 Melchior F, Schergaut M, Pichler A. SUMO: ligases isopeptidases and nuclear pores [J]. *Trends Biochem Sci*, 2003, 28(11):612-618.
 - 16 Desterro JM, Rodriguez MS, Hay RT. SUMO-1 modification of I κ B α inhibits NF-kappaB activation [J]. *Mol Cell*, 1998, 2(2):233-239.
 - 17 Aillet F, Lopitz-Otsoa F, Egana I, et al. Heterologous SUMO-2/3-ubiquitin chains optimize I κ B α degradation and NF-kappaB activity [J]. *PLoS One*, 2012, 7(12):e51672.
 - 18 Xie H, Gu Y, Wang W, et al. Silencing of SENP2 in multiple myeloma induces bortezomib resistance by activating NF-kappa B through the modulation of I κ B α sumoylation [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):766.
 - 19 Ronca R, Ghedini GC, Maccarinelli F, et al. FGF trapping inhibits multiple myeloma growth through C-Myc degradation-induced mitochondrial oxidative stress [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(11):2340-2354.
 - 20 Liu H, Ai J, Shen A, et al. C-Myc alteration determinesthe therapeutic response to FGFR inhibitors [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23:974-984.
 - 21 Nakagawa Y, Abe S, Kurata M, et al. IAP family protein expression correlates with poor outcome of multiple myeloma patients in association with chemotherapy-induced overexpression of multidrug resistance genes [J]. *Am J Hematol*, 2006, 81:824-831.
 - 22 Zhou L, Zhang Y, Leng Y, et al. The IAP antagonist birinapant potentiates bortezomib anti-myeloma activity in vitro and in vivo [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1):25.
 - 23 Lernoux M, Schnekenburger M, Dicato M, et al. Susceptibility of multiple myeloma to B-cell lymphoma 2 family inhibitors [J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 188:114526.
 - 24 Wei AH, Roberts AW, Spencer A, et al. Targeting MCL-1 in hematologic malignancies: Rational and progress [J]. *Blood Rev*, 2020, 44:100672.
 - 25 Slomp A, Peperzak V. Role and regulation of Pro-survival BCL-2 proteins in multiple myeloma [J]. *Front Oncol*, 2018, 8:533.
 - 26 Gong JN, Khong T, Segal D, et al. Hierarchy for targeting prosurvival BCL2 family proteins in multiple myeloma: pivotal role of MCL1 [J]. *Blood*, 2016, 128(14):1834-1844.
 - 27 Omar AO, Robert C, Weam E, et al. MCL-1 inhibition: managing malignancy in multiple myeloma [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:699629.
 - 28 Touzeau C, Maciag P, Amiot M, et al. Targeting Bcl-2 for the treatment of multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2018, 32(9):1899-907.
 - 29 Tron AE, Belmonte MA, Adam A, et al. Discovery of Mcl-1-specific inhibitor AZD5991 and preclinical activity in multiple myeloma and acute myeloid leukemia [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):5341.
 - 30 Kotschy A, Szlavik Z, Murray J, et al. The MCL1 inhibitor S63845 is tolerable and effective in diverse cancer models [J]. *Nature*, 2016, 538(7626):477-482.
 - 31 Shen X, Guo Y, Qi J, et al. Study on the association between miRNA-202 expression and drug sensitivity in multiple myeloma cells [J]. *Pathol Oncol Res*, 2016, 22(3):531-539.
 - 32 Yuan X, Ma R, Yang S, et al. miR-520g and miR-520h overcome bortezomib resistance in multiple myeloma via suppressing APE1 [J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(14):1660-1669.
 - 33 龚辉. CD 方案治疗初治多发性骨髓瘤患者疗效观察及预后分析 [J]. *内科急危重症杂志*, 2019, 25(5):397-400.

(2022-07-21 收稿 2023-03-20 修回)

(上接第 405 页)

- 10 陈剑飞, 宋耀明, 晋军, 等. 经皮导管介入术治疗急性肺栓塞的初步探讨 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(12):972-975.
- 11 冯海, 陈学明, 张志文, 等. 选择性导管溶栓治疗急性大面积肺动脉血栓栓塞症 [J]. *心肺血管病杂志*, 2015, 34(12):894-898.
- 12 Kesselman A, Kuio WT. Catheter-Directed therapy for acute submassive pulmonary embolism: summary of current evidence and protocols [J]. *Tech Vasc Interv Radiol*, 2017, 20(3):193-196.
- 13 Righini M, Robert-Ebadi H. Diagnosis of acute pulmonary embolism [J]. *Hamostaseologie*, 2018, 38(1):11-21.
- 14 韩颖明. 血浆脑钠肽、肌钙蛋白 I 联合 D-二聚体检测在急性肺栓塞中的临床应用 [J]. *中华肺部疾病杂志 (电子版)*, 2018, 11(5):599-601.
- 15 杨帆, 张静华, 赵洛沙, 等. 心电图在急性肺动脉干及左右主肺动脉栓塞早期诊断中的价值 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2017, 26(7):790-794.
- 16 曾志鹏, 覃华, 黄焕军, 等. 重症急性胰腺炎合并急性肺栓塞的治疗策略 [J]. *内科急危重症杂志*, 2021, 27(1):68-70.

(2020-05-17 收稿 2023-06-13 修回)